

有机合成 原理与工艺

吴建一 缪程平 宗乾收 刘丹 编著

YOUJI HECHENG
YUANLI YU GONGYI



化学工业出版社

嘉兴学院 2013 年重点教材建设项目

有机合成原理 与工艺



吴建一 缪程平 宗乾收 刘 丹 编著



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书从有机化学基础知识入手,系统介绍了有机合成的相关机理,并将有机合成理论与实践相结合,系统性较强,便于学生自学和“学习共同体”课堂教学改革的试行。全书共分9章,内容包括:有机合成的历史、有机合成基础知识、碳-碳单键的形成、碳-碳双键的形成、氧化反应、还原反应、重排反应、杂环的形成和有机合成设计。

本书既可作为高等院校化学、化工、制药等专业有机合成教学用书,也可作为从事相关科学研究的人员参考用书或自学用书。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成原理与工艺/吴建一等编著. —北京:化学工业出版社, 2015. 10
ISBN 978-7-122-25169-5

I. ①有… II. ①吴… III. ①有机合成-理论②有机合成-工艺学 IV. ①O621.3②TQ02

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 218113 号

责任编辑:魏巍 赵玉清
责任校对:王素芹

装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)
印刷:北京永鑫印刷有限责任公司
装订:三河市宇新装订厂
710mm×1000mm 1/16 印张12 字数228千字 2015年10月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 35.00 元

版权所有 违者必究

前言

本书是为化工、制药、应化等专业学生编著的有机合成专业课教材。本教材在编写上采用构建“学习共同体”的教学模式，阐述现代有机合成的新方法和新技术。以有机化学最基本的合成机理为基础，使学生学习的主线更明确，将有机化学的电子效应应用于有机合成的逆向切断等方法中。本教材吸收了本领域的最新研究成果，以最新的实例简要介绍本学科的发展趋势。同时也参考了有机合成方面国外经典的书籍，如 Warren S 编写的 *Organic Synthesis: The Disconnection Approach* 和 *Designing Organic Syntheses: A Programmed Introduction to the Synthon Approach*、March J 编写的 *March's Advanced Organic Chemistry* 和 Carey F A 编写的 *Advanced Organic Chemistry* 等书籍。

本教材的编写首先从有机化学的基础知识入手，系统介绍有机合成的相关机理，然后通过重排反应对合成机理深化学习，并且在有机合成设计的逆向切断法中以案例的形式通过机理分析切断方式，深入探讨有机合成机理在分子设计中的应用。整本教材以有机合成机理为主线，并将有机合成理论和实践相结合，教材的系统性较强，便于学生自学和“学习共同体”课堂教学改革的试行。

本书编写人员：吴建一，缪程平，宗乾收，刘丹。全书由吴建一统稿。

特别感谢浙江省教育厅省级精品课建设项目、浙江省 2013 年高等教育课堂教学改革项目 (kg2013295) 和嘉兴学院 2013 年重点教材建设项目的大力支持。本书编写中得到作者课题组研究生的大力支持和热情帮助，在此一并表示感谢。

作者

2015 年 5 月于嘉兴

目 录

第 1 章 有机合成的历史 / 1

1.1 基本概念	1
1.2 历史沿革	1
1.2.1 有机合成的起源	1
1.2.2 天然产物的人工合成	2
1.2.3 结构理论的发展	2
参考文献	4

第 2 章 有机合成基础知识 / 5

2.1 电子效应	5
2.1.1 诱导效应	5
2.1.2 共轭效应	6
2.1.3 化学键的断裂方式	6
2.2 亲电加成	6
2.2.1 不对称试剂的亲电加成机理与实例	7
2.2.2 对称试剂的亲电加成机理与实例	7
2.2.3 碳正离子的稳定性和亲电加成活性	8
2.3 亲电取代	9
2.3.1 亲电取代反应定位规则	10
2.3.2 亲电取代反应活性影响因素	11
2.4 亲核取代	11
2.4.1 氧亲核试剂的亲核取代反应实例	13
2.4.2 氮亲核试剂的亲核取代反应实例	14
2.4.3 碳亲核试剂的亲核取代反应实例	15
2.5 亲核加成	16
2.5.1 醛、酮亲核加成的机理	16
2.5.2 氮亲核试剂的亲核加成反应实例	17
2.5.3 氧、硫亲核试剂的亲核加成反应实例	17
2.5.4 碳负离子亲核试剂的亲核加成反应实例	18

2.5.5 羰基亲核加成反应活性的比较	20
思考题	20
习题	21
参考文献	22

第3章 碳-碳单键的形成 / 23

3.1 碳负离子的形成	23
3.2 活性亚甲基化合物的烷基化反应	25
3.3 弱酸性的亚甲基化合物的烷基化反应	30
3.4 烯胺及其相关反应	31
3.5 极性转换在碳-碳单键合成中的应用	33
3.6 醇醛缩合反应	35
思考题	37
习题	38
参考文献	39

第4章 碳-碳双键的形成 / 40

4.1 β -消除反应	40
4.2 魏悌息反应及其相关反应	44
4.3 脱羧反应制备烯烃	46
4.4 缩合反应合成碳-碳双键	47
思考题	48
习题	48
参考文献	49

第5章 氧化反应 / 50

5.1 烷烃的氧化反应	50
5.1.1 芳甲烷的氧化反应	51
5.1.2 羰基 α 位活性烷基的氧化反应	52
5.1.3 烯丙位烷基的氧化反应	53
5.2 醇的氧化反应	53
5.2.1 氧化伯醇、仲醇为醛和酮	54
5.2.2 氧化醇为羧酸	57
5.2.3 二元醇的氧化反应	58
5.3 醛和酮的氧化反应	59

5.3.1	醛的氧化反应	60
5.3.2	酮的氧化反应	60
5.4	碳-碳双键的氧化反应	61
5.4.1	环氧化	61
5.4.2	氧化为邻二醇	64
5.4.3	氧化断裂	67
5.5	芳烃的氧化反应	68
5.5.1	氧化开环	68
5.5.2	氧化为醌	68
5.5.3	酚、 <i>N</i> -烷基取代芳胺的羟基化	69
5.6	脱氢反应	70
5.6.1	羰基的 α, β -脱氢反应	70
5.6.2	脱氢芳构化反应	71
5.7	胺的氧化反应	71
5.8	其他氧化反应	72
5.8.1	卤化物的氧化反应	72
5.8.2	磺酸酯的氧化反应	73
5.8.3	硫醇(酚)和硫醚的氧化反应	74
5.9	合成工艺实例——邻硝基对甲砒基苯甲酸的电合成	74
	思考题	75
	习题	75
	参考文献	77

第6章 还原反应 / 78

6.1	化学还原反应	78
6.1.1	金属还原剂	79
6.1.2	用含硫化合物作还原剂	84
6.1.3	金属氢化物还原剂	86
6.1.4	硼烷还原剂	89
6.1.5	水合肼作还原剂	90
6.1.6	烷基铝作还原剂	90
6.1.7	电解还原法	91
6.2	催化氢化	91
6.2.1	非均相催化氢化	92
6.2.2	均相催化氢化	94

6.2.3 氢解	95
思考题	96
习题	96
参考文献	97

第7章 重排反应 / 99

7.1 基本概念	99
7.2 亲核重排	100
7.2.1 频哪醇 (pinacol) 重排	100
7.2.2 类频哪醇 (semipinacol) 重排	101
7.2.3 蒂芬欧-捷姆扬诺夫 (Tiffeneau-Demjanov) 环扩大反应	102
7.2.4 贝克曼 (Beckmann) 重排	103
7.2.5 贝耶尔-维勒格 (Baeyer-Villiger) 氧化重排	104
7.2.6 瓦格内尔-梅尔外因 (Wagner-Meerwein) 重排	105
7.2.7 苯偶酰-二苯乙醇酸型 (Benzil) 重排	106
7.3 亲电重排	106
7.3.1 班伯格 (Bamberger) 重排	107
7.3.2 法沃斯基 (Favorskii) 重排	108
7.3.3 弗里斯 (Fries) 重排	108
7.3.4 马狄斯 (Martius) 重排	109
7.3.5 奥顿 (Orton) 重排	110
7.3.6 联苯胺重排	111
7.3.7 斯蒂文 (Stevens) 重排	112
7.3.8 萨姆勒特-霍瑟 (Sommelet-Hauser) 苯甲基 季铵盐重排	113
7.3.9 魏悌息 (Wittig) 醚重排	115
7.4 自由基重排	115
7.4.1 霍夫曼 (Hofmann) 重排 (降解)	115
7.4.2 乌尔夫 (Wolff) 重排	116
7.4.3 库尔提斯 (Curtius) 重排	117
7.4.4 罗森 (Lossen) 重排	117
7.4.5 施密特 (Schmidt) 重排	118
7.5 协同重排	118
7.5.1 克莱森 (Claisen) 重排	119

7.5.2 库伯 (Cope) 重排	121
思考题	122
习题	122
参考文献	124

第 8 章 杂环的形成 / 125

8.1 杂环成环反应类型	125
8.2 五元杂环化合物的成环	126
8.2.1 含一个杂原子的五元杂环化合物的成环	126
8.2.2 含二个杂原子的五元杂环化合物的成环	127
8.3 六元杂环化合物的成环	128
8.3.1 含一个杂原子的六元杂环化合物的成环	128
8.3.2 含二个杂原子的六元杂环化合物的成环	129
8.4 苯并杂环化合物的形成	129
8.4.1 苯并五元环化合物的形成	129
8.4.2 苯并六元环化合物的形成	130
思考题	130
习题	131
参考文献	131

第 9 章 有机合成设计 / 133

9.1 概述	133
9.1.1 “分子拆开”的原理和方法	134
9.1.2 “分子拆开”应遵循的原则	134
9.1.3 “分子拆开”的一般方法	137
9.2 1,3-二氧化的化合物的拆开	138
9.2.1 β -羟基羰基化合物的拆开	138
9.2.2 α, β -不饱和羰基化合物的拆开	141
9.2.3 1,3-二羰基化合物的拆开	145
9.3 1,5-二羰基化合物的拆开	151
9.3.1 1,5-二羰基化合物的合成——迈克尔加成	151
9.3.2 1,5-二羰基化合物的拆开	152
9.3.3 迈克尔反应及其应用	154
9.4 1,2-二氧化的化合物的拆开	155
9.4.1 邻位二醇的拆开	155

9.4.2	α -羟基腈, α -羟基酸, α -羟基炔的拆开	155
9.4.3	α -羰基酸的合成与拆开	157
9.4.4	α -羟基酮的拆开	159
9.5	1,4-二羰基化合物和 1,6-二羰基化合物的拆开	160
9.5.1	1,4-二羰基化合物的拆开	160
9.5.2	1,6-二羰基化合物的拆开	163
9.6	分子拆开法的总结	165
9.6.1	应具备的基础知识	165
9.6.2	设计合成路线的例行程序	165
9.7	用于合成路线设计的重要参考附表	166
9.8	合成工艺实例	171
9.8.1	基于龙脑的新型手性离子液体的合成工艺	171
9.8.2	离子液体介质中多取代芳醚的合成工艺	174
9.8.3	离子液体中抗肿瘤药物吉非替尼的合成工艺	176
9.8.4	2-(3-羟基-1-金刚烷)-2-氧代乙酸的合成工艺	177
9.8.5	王浆酸的合成工艺	177
思考题		179
习题		179
参考文献		180

第 1 章 有机合成的历史

1.1 基本概念

有机合成可以说是有机反应机理及其应用的组合，多步有机反应的组合完成某一有机物的合成。早期的有机试剂、药物和染料，近代的维生素、激素、色素、避孕药物、抗生素、高分子单体和石油制品等，都是有机合成的成果。有机化学在有机合成中壮大和充实，反之有机反应机理和电子效应理论为有机合成的设计奠定基础。有机合成充分体现了有机反应机理的巨大作用。

在有机化学的发展过程中，有机合成处于主导地位。从学科的发展来看，有机合成的发展补充了有机化学的方法、反应和结构理论。

研究有机合成的目的包括以下几点内容。

- ① 对有机物的验证，特别是天然产物结构的验证。
- ② 微量来源的天然产物和相关化合物的人工合成和生产。
- ③ 理论研究及仿真合成。
- ④ 有机反应的改进。
- ⑤ 新型有机反应的发现，特别是金属有机化学是当前有机合成研究的重点。

1.2 历史沿革

1.2.1 有机合成的起源

推动有机合成的两件大事：一件是尿素的合成（Wohler, 1828），它否定了生命力学说，肯定了有机物是可以人工合成的；另一件是有机物结构理论的建立，包括碳的四价和成键（Kekule 和 CouPer, 1858）、苯的结构（Kekule, 1865）和碳价键的正四面体构型（Vaurfloff 和 LeBel, 1874）三个中心内容。从 Wohler 的工作到第一次世界大战末期，出现了围绕着以煤焦油为原料的染料和

药物的有机合成工业。与此同时,对天然产物的研究从分离鉴定进入对结构和合成的研究。此时有机反应还完全处于经验阶段,该阶段完成了有机合成的奠基工作。

1.2.2 天然产物的人工合成

天然产物的来源多数是微量,甚至是极微量的,例如作为动物营养所必需的维生素。维生素的缺乏导致营养不良症。例如,缺乏维生素 A 发生夜盲症;缺乏维生素 B₁ 产生脚气病;缺乏维生素 C 引起坏血病等。有机合成的发展使得它们的人工合成和工业生产得以实现,满足了营养和医疗的需要,并在禽畜饲养业中得到广泛的应用。

有机合成是研究天然产物结构的重要手段。如甾醇和甾族化合物的主要成员分别是胆固醇和胆酸(图 1-1)。对其结构的研究历时 30 多年,几乎完全依赖经典的化学降解方法——有机合成的逆过程。

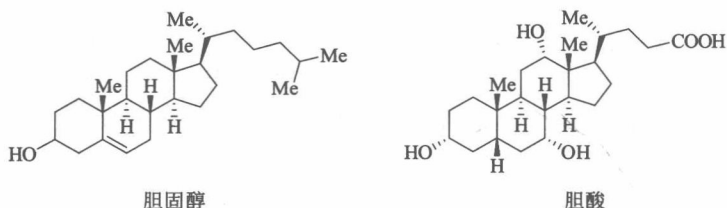


图 1-1 胆固醇和胆酸的结构 (Me 代表甲基)

利用有机合成手段研究天然产物的成果包括:天然色素如胡萝卜素、花色素、黄酮和血红素的分离鉴定和合成;单糖的吡喃和呋喃型环系结构的证实以及维生素 C 的合成等。同时,研究过程中发现的新型反应也扩展了有机合成的能力,其中最突出的是 Diels-Alder 反应(1928)和自由基反应(M. S. Kharasch, 1933; D. H. Hey 和 W. A. Waters, 1934)。总的来看,利用有机合成手段研究天然产物的成果是丰富多彩的,反映了有机合成的巨大应用价值。

1.2.3 结构理论的发展

有机化学的系统化是从结构的电子理论,发展为有机机理的推断。结构理论是有机合成的理论依据,结构理论的发展推动着有机合成研究者不断发现新的合成方法和合成路线。

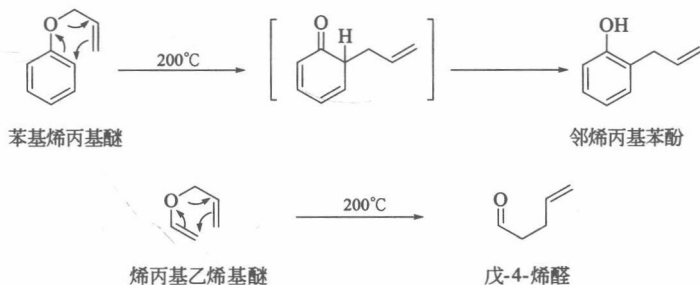
结构理论中,构象分析是继碳价键正四面体构型理论之后立体化学的另一里程碑。构型规定了有机物中原子和基团的相对位置,而构象则指出了基团在有机分子中的取向。构象分析作为一个完整的理论体系是 D. H. R. Barton 在 1950 年根据甾族化合物的结构及其反应提出的。构象分析是一项跨领域的成果,在诸多科学家的努力下得到了不断验证和发展。K. S. Pitzer 从热力学角度研究证实

分子内旋转中存在着非键联相互作用的能垒；O. Hassel 利用电子和 X 射线衍射方法确立了环己烷体系的椅式构象、取代原子和基因的直立和平伏取向以及椅式构象的转换。

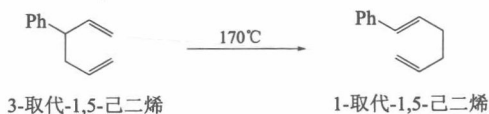
量子化学对有机物结构理论的作用也是显著的。最著名的芳香性 $4n+2$ 规则解释了环戊四烯的不饱和性和非平面性以及环丁二烯的不稳定性。科学家利用该规则合成了一系列非苯芳香化合物，其中包括 $n=0$ 的环丙烯基正离子盐、 $n=1$ 的环庚三烯正离子盐及 $n=4$ 的环十八碳九烯等，它们均表现了不同程度的芳香性。

轨道对称守恒原理是量子化学和有机化学结合的另一跨领域成果。它由 Woodward 及量子化学家 R. Hoffman 共同提出，为几个系列的反应揭示了一个统一的反应机制。它包括的反应有：Claisen 重排（1912）、Cope 重排（1940）、 $[4+2]$ Diels-Alder 反应和 $[2+2]$ 环加成反应。

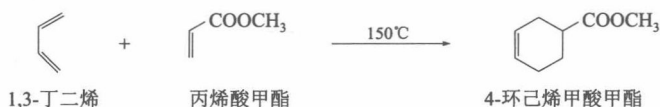
(1) Claisen 重排



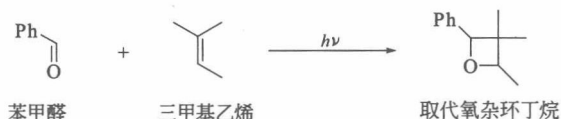
(2) Cope 重排



(3) $[4+2]$ Diels-Alder 反应



(4) $[2+2]$ 环加成反应



以上均为轨道对称守恒原理的实验实例。

结构理论的另一重大进展是过渡金属有机化学的发展。1827 年就报道了第一个过渡金属烯化物盐 $\text{K}(\text{C}_2\text{H}_4\text{PtCl}_3)$ ，但突破性进展是从二茂铁合成开始。烯丙基负离子、共轭双烯、环戊二烯基负离子、芳环、环庚三烯基正离子等均被证

实可与过渡金属形成络合物。乙烯在氯化钯-氯化铜催化下经空气氧化制备乙醛(Wacker 法)是过渡金属有机化合物研究的成果之一。

参考文献

- [1] 吴毓林, 麻生明, 戴立信. 现代有机合成化学进展 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [2] 杨光富. 有机合成 [M]. 上海: 华东理工大学出版社, 2010.
- [3] 顾登平, 贾振斌. 有机电合成进展 [M]. 北京: 中国石化出版社, 2001.
- [4] 李丕高. 现代有机合成化学 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2006.
- [5] 张招贵. 精细有机合成与设计 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [6] 巨勇, 席婵娟, 赵国辉. 有机合成化学与路线设计 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2007.
- [7] 赵地顺. 精细有机合成原理及应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2009.
- [8] 郝素娥, 强亮生. 精细有机合成单元反应与合成设计 [M]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学出版社, 2001.

第2章 有机合成基础知识



本章学习要点

1. 电子效应的基本概念和表述方式。
2. 诱导效应和共轭效应在分子结构中的作用和特点。
3. 亲电加成机理的中间体活性与加成反应方向的关系。
4. 亲电取代机理中定位效应和定位基与苯环电子效应的关系。
5. 亲核取代与消除反应竞争中的主要影响因素和反应结果。
6. S_N1 和 S_N2 反应机理与立体化学的关系。
7. 亲核试剂的强弱判断方法和种类。
8. 亲核加成反应的两种催化机理和影响亲核加成活性的因素。

2.1 电子效应

有机合成反应的趋向和可能发生的位置, 依据主要来自电子效应, 因此, 人们也将电子效应称为有机化学的灵魂。有机化合物结构表明分子中原子通过共价键连接, 两种不同原子相连, 电负性的差异使形成共价键的电子产生偏移, 产生极性共价键, 电子云偏向的原子, 带有部分负电荷, 反之带部分正电荷; 同时由于分子中的 π 键和杂原子的孤对电子使分子结构中的电子产生离域现象; 分子结构中电子分布的解说构成了有机化学的电子效应。电子效应的表述主要有两种形式, 即诱导效应和共轭效应, 电负性差异产生的效应为诱导效应, 电子离域产生的效应为共轭效应。

2.1.1 诱导效应

诱导效应是指有机物分子中, 非氢原子 (或原子团) 与有机物的碳骨架连接时, 该原子或原子团对相连碳原子的电子云产生影响, 并且沿着单键 (或重键)

传导,使分子中其他部分的电子云受其影响而产生电子“转移”的效应。该效应的强弱与转移方向取决于该原子或原子团的电负性;该效应的强弱与连接的基团距离有关,随碳链延长影响减弱。电负性大于氢的一般为负诱导,电负性小于氢的一般为正诱导。

2.1.2 共轭效应

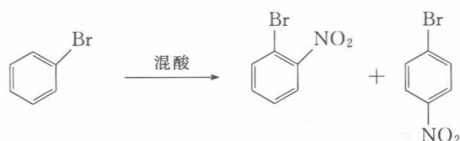
共轭效应是指有机物分子中存在 π 键、孤对电子等形式,造成分子中电子产生离域现象,使内能变得更小,分子更稳定,键长平均化的效应。

共轭效应的特点,键长平均化(电子云密度分布改变);折射率高(大 π 键易极化);能量低(电子云处于离域状态);影响整个共轭链,强弱不受碳链长短的影响。形成共轭效应的条件是单键、双键交替连接; π 电子离域。

2.1.3 化学键的断裂方式

化学键断裂方式有两种:即均裂和异裂。均裂是自由基断裂方式,异裂为离子型断裂方式。在有机化学反应中除了自由基反应、协同反应为均裂外,其余的大部分反应均为异裂。在异裂反应中,电子偏移对反应的位置和活性起到重要的作用。分子中电子效应的主要影响是共轭效应,当共轭效应和诱导效应共存时,反应选择性以共轭效应为主。

例如苯环上的硝化反应,是一类亲电取代反应,溴苯反应活性小于苯说明溴原子的电负性大于氢,活性结果是由负诱导效应影响产生的;但反应定位规则仍是邻、对位定位,因为分子中还存在 $p-\pi$ 共轭效应,它由溴的孤对电子与苯环产生,该共轭效应结果决定反应定位方向为邻、对位,两种效应对分子都有影响,反应以共轭效应为主。



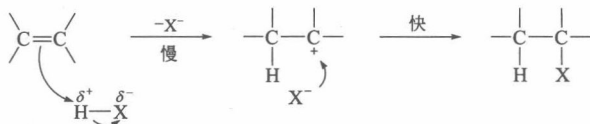
2.2 亲电加成

亲电加成是指烯烃、炔烃、二烯烃等与缺电子体系相遇时发生的加成反应。含有重键的烯烃、炔烃、二烯烃化合物,重键 π 电子表现出富电子特性和 π 电子的易变形和极化性,使连接 π 电子的碳产生电子云分布不均,反应时缺电子体系带正电荷部分加到重键带部分负电荷上的碳上,然后形成带正电荷的中间体,该中间体与亲电试剂的残基结合,这类反应称亲电加成。缺电子体系称为亲电试剂,主要指:强酸(硝

酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸)、卤素、氢卤酸、次卤酸。

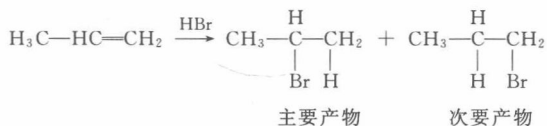
2.2.1 不对称试剂的亲电加成机理与实例

不对称亲电试剂与烯烃的亲电加成机理如下。



强酸试剂可作为不对称试剂与烯、炔发生亲电加成反应。强酸试剂与烯烃的亲电加成过程中, 氢质子作为亲电试剂加成至烯烃电子云密度大的碳原子上, 形成碳正离子, 强酸试剂的其余带负电荷部分加成至双键的另一碳原子上。亲电试剂与双键中哪个碳反应取决于中间体碳正离子的稳定性, 以生成更稳定的碳正离子为反应的区域选择。含多个双键时以电子云密度大小决定烯的活性大小, 也可以通过比较中间体的稳定性判断双键的活性。

HBr 与丙烯的亲电加成反应如下。



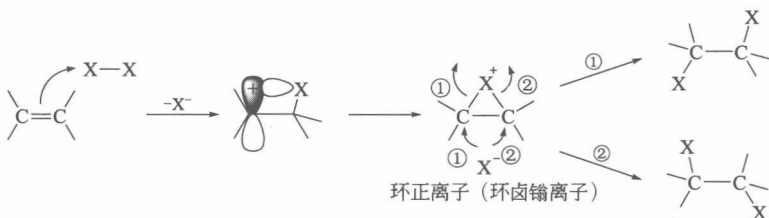
HBr 与丙烯的亲电加成可生成两种加成产物。由于异丙基碳正离子的稳定性大于正丙基碳正离子, 故主要产物为 2-溴丙烷。

问题: 根据亲电加成的机理, 比较下述含多个碳-碳双键或碳-碳双键和碳-碳叁键同时存在的化合物中 a 与 b 两个不饱和键发生亲电加成反应的活性大小关系?



2.2.2 对称试剂的亲电加成机理与实例

对称试剂卤素与烯烃亲电加成机理如下。



卤素在极性环境中, 极化使其中一个卤原子带正电荷, 成为卤正离子, 它与烯烃双键形成三元环的卤鎓离子, 然后卤素负离子从反面进攻, 形成反式加成产物。

从对称试剂卤素与烯烃亲电加成机理表达中得知, 溴正离子与两个碳形成了三元环, 溴负离子从背面进攻得到反式加成产物。当烯烃的双键碳原子上分别均